

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. G. Kuschinsky)

Tonusuntersuchungen mit Pharmaka
am Warmblütervorhof

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Dagmar von Webel
aus Riga

Mainz 1965

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. G. Sacklowsky)

Titrationen mit Pharmaka am Warmblüterherz

Inaugural-Dissertation

Erreichung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

verfaßt von
Ingemar von Wahl
aus Riga

Mainz 1965



Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. G. Kuschinsky)

**Tonusuntersuchungen mit Pharmaka
am Warmblütervorhof**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität

Mainz

vorgelegt von

Dagmar von Webel

aus Riga

Mainz 1965

Von dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. G. Kuschinsky)

Tonussuntersuchungen mit Phasmanal am Warmblütervorhof

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität

Mainz

Referent : Prof. Dr. G. Kuschinsky

Dekan : Prof. Dr. Korting

Tag der mündlichen Prüfung : 26. November 1965

aus Riga

Mainz 1965

Lange Zeit galten die Gesetze Starlings über die Herzarbeit als Richtschnur für die Beurteilung der Herzmechanik. Starling hielt die präsysstolische Faserlänge für den wesentlichen Parameter der Herzleistung und der Anpassungsvorgänge. Diese sollte rein druckpassiv durch Fülldruck und elastisch-plastische Widerstände der Herzwand erreicht werden. Den Begriff des Tonus definierte er als "physiologischen Zustand oder die Arbeitsfähigkeit des Herzens" und maß ihm eine gewisse funktionelle Rolle bei den Anpassungsvorgängen zu. Als Maß des Tonus galt dabei die Energie, die bei der einzelnen Kontraktion des Herzens pro Längeneinheit der Muskelfaser freigemacht wird. (STARLING 1920). Seitdem haben viele Autoren versucht, den Tonus des Herzens zu definieren und die Erkenntnisse, die über den glatten und den quergestreiften Muskel gewonnen worden sind, auf den Herzmuskel zu übertragen. Bis heute hat sich noch keine einheitliche Ansicht über den Herztonus gebildet, doch wissen wir, daß der Frank-Straub-Starlingsche Mechanismus allein zur Erklärung der Anpassungsvorgänge der Herzmechanik an erhöhte Anforderungen nicht brauchbar ist. (GAUER 1960, RICHARDS 1955, RUSHMER 1955, SARNOFF 1955, SCHÜTZ 1958).

Einige Autoren glauben, daß den Tonusveränderungen ein Reflex zugrunde liege, der an nervöse Bahnen gebunden sei. (LOEWEN 1918, WICHELS 1920, NEUROTH-SCHMITT 1957). Andere halten eine bestimmte Konzentration von Metaboliten im Herzen für die optimale Kontraktionskraft für notwendig und meinen, daß der Stoffwechselzustand durch z.B. Frequenzänderungen beein-

flußt werden kann. Dabei wird die Kontraktionskraft verändert, während die diastolische Faserlänge des Muskels gleichbleibt (LENDRUM et al. 1960, MITCHELL et al. 1960).

Auch SIBBENS fand 1959, daß diastolische Faserlänge und Fülldruck nicht linear die Herzleistung beeinflussen. Das Gleiche wurde durch Messung des Ventrikeldurchmessers gefunden, und auch hier wurden Frequenzänderungen als Ursache für die Änderung der Kontraktionskraft angenommen, in dem Sinn, daß die Geschwindigkeit der Verkürzung, die mit steigender Frequenz zunimmt, für die Änderung der Kontraktionskraft verantwortlich sei (DÖRING und KAMMERMEIER 1963, WALLACE et al. 1963).

Wezler (1962) dagegen fordert eine frequenzunabhängige Änderung der Kontraktionskraft durch diastolische Tonusänderungen und zeigte 1962 am Froschherzen, daß kein direkter Zusammenhang besteht zwischen venösem Druck, arteriellem Druck und Schlagvolumen (WEZLER 1962). 1964 wiederholte er die Versuche am isolierten Kaninchenherzen und zog aus den Ergebnissen die gleiche Schlußfolgerung, nämlich die Annahme eines aktiven diastolischen Tonus, der ohne Frequenzänderung die Kontraktionskraft des Herzens verändert (WEZLER 1964). Ähnliche Versuche wurden bereits 1936 von JOHNSON und KATZ am anaesthesierten Hund in situ durchgeführt. Aus den Ergebnissen schlossen diese Autoren ebenfalls auf das Vorhandensein eines "Tonus" und seiner Rolle als regulierender Faktor bei der Herzarbeit. Am isolierten Katzenpapillarmuskel konnten SIEGEL und SONNENBLICK (1963) eine Erhöhung der

Spannungsentwicklung erreichen durch zunehmende Belastung bei konstanter Anfangslänge, doch zeigte sich auch in einer anderen Versuchsreihe eine Zunahme der Kraftentwicklung nur durch Längenänderung des Muskels.

Eine Deutung über das Wesen der Zustandsänderung des Herzmuskels versucht ALEXANDER (1962). Er hält es für möglich, daß im Herzmuskel ähnlich wie in glatten Muskeln eine Eiweisskomponente vorhanden ist, die zu langdauernder Kontraktion fähig ist. Damit wäre der Tonus eine Eigenschaft der Muskelsubstanz selbst und müßte auch am isolierten Muskelpräparat nachzuweisen sein.

Aus all diesen Befunden geht hervor, daß die Anfangslänge der Muskelfaser wohl eine wirksame Größe bei der Herzleistung ist, daneben aber eine Reihe anderer Faktoren die Kraftentwicklung und den Zustand des Herzens entscheidend beeinflussen.

In dieser Arbeit wird versucht, dem Mechanismus, der den Anpassungsvorgängen zugrunde liegt, näher zu kommen. Wie schon erwähnt, wird von einigen Autoren das Ausmaß der "Dehnbarkeit", der "Steifheit" oder der "Spannung" des Herzmuskels als "Tonus" bezeichnet. Ein geringer Tonus ist dabei gekennzeichnet durch große "Dehnbarkeit". Der Begriff des Tonus stellt hierbei nur eine Zustandsbezeichnung des Herzens oder der Herzfaser dar, ohne auf zelluläre Ursachen seiner Änderung einzugehen. In der folgenden Arbeit soll deshalb das Wort "Tonus" lediglich zur Beschreibung der Dehnbarkeit des Herzens dienen. Ein Versuch, Näheres über das mögliche Zustandekommen von "Tonusänderungen" auszusagen, wird in der Diskussion gemacht.

METHODIK

1. Isometrische Versuchsanordnung:

Die Versuche wurden an elektrisch gereizten linken Vorhöfen von Meerschweinchen (250-320 gr.) durchgeführt, die durch Genickschlag getötet wurden. Nach dem Ausbluten der Tiere wurden die Vorhöfe bei Zimmertemperatur in Tyrode-Lösung präpariert, die mit 95% O_2 und 5% CO_2 durchperlt wurde. Die Tyrode-Lösung hatte folgende Zusammensetzung: 8,0g NaCl; 0,2g KCl; 0,2g $CaCl_2$; 0,1g $MgCl_2$; 1,0g $NaHCO_3$; 0,0648g NaH_2PO_4 ; 1,0g Glucose; Aqua dest. ad 1000,0.

Die Reizung erfolgte durch Rechteckimpulse mit einer Dauer von 0,2-0,5msec und einer Intensität von ca. 20 Volt. Die Frequenzen wurden in den verschiedenen Versuchsreihen von 160, über 200 und 240 bis zu 260 Reizen/Min. variiert. Alle Experimente wurden bei einer Temperatur von $33^{\circ}C$ in der Badlösung vorgenommen. Die Kontraktionsamplitude wurde über einen Dehnungsmesstreifen aufgenommen und nach Verstärkung auf einem Direktschreiber (Hellige) registriert. Die Organbäder bestanden aus je 2 doppelwandigen Zylindern. Der Zwischenraum zwischen den beiden Wänden wurde von erwärmtem Wasser durchströmt, dessen Temperatur von einem Thermostaten konstant gehalten wurde. Das eine Bad konnte sehr schnell gegen das andere ausgetauscht werden. Bei Veränderungen der Badlösungen wurden also nicht die Lösungen, sondern die Bäder selbst gewechselt. Ebenso wurden die zu prüfenden Substanzen in ein frisches Organbad gegeben und dieses gegen das alte ausgetauscht. Die Organbäder enthielten ein Volumen von 70ml. Alle Versuche wurden nach einer Äquilibrierungszeit von 30 Min. in normaler Tyrode-Lösung begonnen.

Da bei der sonst üblichen Befestigung des Vorhofs mit einem Faden eine Änderung im Aufhängesystem durch Dehnung oder Zusammenziehen des Fadens nicht auszuschließen ist, wurden die Präparate am oberen Ende an einem dünnen Metallstab von 1gr Gewicht befestigt, der am Dehnungsmesstreifen hing. Das untere Ende des Herzohres wurde an einem Haken zwischen den Elektroden festgebunden. Der Hebel des Direktschreibers hatte eine Eigenfrequenz von 45 Hz, so daß dadurch die Schreibung bei den von uns verwandten viel niedrigeren Frequenzen nicht beeinflußt werden konnte.

Zunächst wurde das System mit bekannten Gewichten von 300, 500, 700 und 1 000 mg geeicht. Darauf wurde der Vorhof nach der Äquilibrierungsperiode mit einer Vorspannung von 300 mg belastet und nach 10 Min. mit Rechteckimpulsen gereizt. Nach der Reizperiode von 20 Min. wurde das Organ für 10 Min. entspannt, um dann mit dem nächsthöheren Gewicht von 500mg belastet zu werden. Nach 10 Min. erfolgte wieder Reizung für 20 Min., darauf 10 Min. Entspannung, Belastung mit 700mg, Reizung u.s.w., bis die Versuchsreihe mit 1000mg Belastung abgeschlossen war. Die zu prüfenden Substanzen wurden in einer 2. Versuchsreihe nach Abschluß der Kontrollversuche mit den gleichen Vorspannungen getestet. Eine 2. Versuchsanordnung bestand darin, daß die Organe bei jeder Vorspannung alternierend der normalen Tyrode-Lösung und der Badlösung mit der Testsubstanz ausgesetzt wurden. Der Abfall der Fusspunkte bzw. der Anstieg wurde mit dem Stechzirkel ausgemessen. Die auf diese Weise gewonnenen Werte wurden zu den Eichwerten in Beziehung gesetzt. Zunahme oder Abnahme der Spannungen,

die zunächst in mm ausgemessen wurden, konnten infolge der Eichung mit Gewichten in mg Spannungsänderung pro Präparat umgerechnet werden.

2. Isotonische Versuchsanordnung:

- a. Auch diese Versuche wurden an linken Meerschweinchenvorhöfen ausgeführt, die ebenso präpariert und befestigt wurden wie bei der isometrischen Methodik bereits beschrieben wurde. Der isotonische Hebel war so angebracht, daß seine Auslenkung ein magnetisches Feld zwischen zwei Spulen veränderte und diese Änderung auf dem Direktschreiber (Hellige) registriert wurde. Damit hatten wir ein relatives Maß für die Längenänderung des Muskels.

Mit dieser Versuchsvorrichtung wurden nur Ruhedehnungskurven bei Belastungen mit 200, 400, 600 und 88mg geschrieben. Als Bezugswert bei der Auswertung diente die Längenänderung während der ersten Belastungsreihe, die bei Wiederholung nie wieder erreicht wurde. Nach 60-80 Min. war ein Gleichgewichtszustand eingetreten, in dem der Muskel keine weitere Dehnung mehr zeigte. Die Erschlaffung hatte nach 10 Min. mehr als 50% und nach 40 Min. 80-90% der Enderschlaffung erreicht. Deshalb wurden meist nur 25 bzw. 40 Min. bei einer Belastung abgewartet und dann der Hebel mit dem nächsthöheren Gewicht belastet. Die nach Zugabe von Substanzen erhaltenen Kurven wurden mit den Kurven verglichen, die in einer Wiederholungsreihe mit normaler Tyrode-Lösung gewonnen worden waren. Beide Kurven wurden zur ersten Ruhedehnungskurve des betreffenden Präparates in Beziehung gesetzt.

In einer 2. Versuchsanordnung wurden die Präparate zu Beginn des Versuchs mit 400 mg belastet und diese Belastung bis zum Ende des Versuchs beibehalten. Dabei wurde das Organ abwechselnd einem Ca-Gehalt in der Tyrode von 3,6mMq/l und Ca-freiem Milieu mit einem Zusatz von 3mMol EDTA ausgesetzt. In dieser Versuchsreihe wurde das Bad erst gewechselt, wenn ein Gleichgewichtszustand in der Dehnung eingetreten war. Die zu testenden Pharmaka wurden 30 Min. nach Badwechsel der Badlösung zugesetzt.

Als Bezugswert für jede weitere Längenänderung des Muskels bei Variation der experimentellen Bedingungen galt die Erschlaffung in normaler Tyrode-Lösung zwischen 0 und 100%. Dafür wurde jeweils die erste Erschlaffung in normaler Tyrode zugrunde gelegt.

Folgende Substanzen wurden verwendet:

Adrenalin

Carbaminoylcholinchlorid (Carbachol, Doryl Merck)

Hexobarbital (Evipan-Natrium, Bayer)

Digitoxigenin

Theophyllum purum

Chinidinum sulfuricum

2,6-Bis-(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d)-pyrimidin (Dipyridamol, Persantin, Thomae)

2,4 Dinitrophenol (DNP)

EDTA = Äthylendiamintetraessigsäure

Ergebnisse.

Isometrische Registrierung.

1. Abhängigkeit der Kontraktionshöhe von der Vorspannung, der Frequenz und der Ca-Konzentration.

Mit steigender Vorspannung nimmt die Kontraktionsamplitude zu bis zu einem Maximum, das bei einer Belastung von 500-700 mg liegt. Höhere Vorspannungen führen dann zu Abnahme der Kontraktionskraft.

Ebenso nimmt die Kontraktionskraft mit zunehmender Ca-Konzentration zu. Erhöhung der Ca-Konzentration in der Badlösung um 100% führt annähernd zu einer Verdopplung der Kontraktionskraft. Durch Verminderung der Ca-Konzentration nimmt die Kontraktionsamplitude ab.

Auch Frequenzerhöhung bis zu 180-200 Reizen/Min. verstärkt die Kontraktionskraft. Schnellere Reizfolge bewirkt Verkleinerung der Kontraktionsamplitude.

Da diese Befunde wiederholt von anderen Autoren besprochen worden sind, soll hier nicht näher auf sie eingegangen werden (REITER 1963, SARNOFF et al. 1960, SIEGEL 1963, SONNENBLICK 1962, WANG et al. 1960).

2. Anstieg bzw. Abfall der Fußpunkte während elektrischer Reizung.

Als Maß für die Tonusänderung während elektrischer Reizung sollte der Abfall bzw. der Anstieg der Fußpunkte dienen. Dieser Abfall wurde als Spannungsminderung, der Anstieg als Spannungszuwachs gewertet. Zu einem Abfall der Fußpunkte kommt es bei Beginn einer Reizperiode nach einer Ruhepause in Entspannung. Der Abfall ist abhängig von der Vorspannung des Muskels, der Reizfrequenz und der Ca-Konzentration der

Badflüssigkeit.

Durch steigende Vorspannung wird der Abfall der Fußpunkte verstärkt. Der Spannungsverlust ist also umso größer je mehr der Muskel gedehnt ist (s.Tab. 1). Erhöhung der Frequenz hat einen verminderten Fußpunktabfall zur Folge. Der Spannungsverlust ist umso geringer je schneller die einzelnen Kontraktionen aufeinander folgen (s.Tab. 1 u. 4). Frequenzen von ca. 220-240 Impulsen/Min. verhindern bei vielen Vorhofpräparaten den Abfall der Fußpunkte, und sehr hohe Frequenzen ab 260 Schlägen/Min. führen zu einem Ansteigen der Fußpunkte. Dabei nimmt jedoch die Kontraktionshöhe nicht ab, sondern wird sogar nach länger dauernder Reizung vergrößert. Verminderte man die Ca-Konzentration auf $\frac{1}{3}$ der normalen durch Zusatz von 1,2 mMol EDTA/1 Badlösung, so wurden die Fußpunkte bei Frequenzen bis zu 160/Min. stärker gesenkt bei gleichzeitiger Verringerung der Kontraktionshöhe um 20-40% des Kontrollwertes. Bei hohen Frequenzen wurden die Fußpunkte nach EDTA-Zusatz nicht so stark angehoben wie bei den Kontrollpräparaten in der normalen Ca-Konzentration. Verdoppelung der Ca-Menge in der Badlösung auf das 2-fache des Normalwertes erhöhte die bei hohen Frequenzen angehobenen Fußpunkte noch mehr und verhinderte das Abfallen derselben bei niedrigen Frequenzen weitgehend bei gleichzeitiger Vergrößerung der Kontraktionsamplitude (s.Tab. 3 u. Abb. 1).

3. Beeinflussung der Fußpunkte durch Pharmaka.

Ausser EDTA und Chinidin vermochte keine der geprüften Substanzen die Fußpunkte zu verändern. Chinidin in einer Konzentration von 10^{-5} g/ml verringerte bei niedrigen Frequenzen

(160/Min.) den Fußpunktabfall (s. Abb. 2 u. Tab. 4). Bei hohen Frequenzen (240/Min.) hatte es keinen Einfluß auf die Fußpunkte. Digitoxigenin (2×10^{-7} g/ml), Theophyllin (10^{-5} g/ml), Hexobarbital (5×10^{-6} g/ml) und Dipyridamol (10^{-5} g/ml) veränderten bei Reizung mit Frequenzen zwischen 120 und 160 Impulsen/Min. den Fußpunktabfall nicht. DNP in Konzentrationen von 10^{-5} g/ml ließ die Fußpunkte ansteigen bei gleichzeitiger Abnahme der Kontraktionsamplitude, was als toxischer Effekt zu werten ist. Das gleiche Verhalten zeigte sich bei Digitoxigeninkonzentrationen von 2×10^{-7} g/ml und Frequenzen ab 240/Min. Nach Unterbrechung der Reizung erreichten die Fußpunkte der mit DNP behandelten Präparate die Ausgangslinie nicht mehr. Die Fußpunkte waren nach Digitoxigenin-Behandlung nach 15 Min. wieder auf dem Ausgangsniveau. Kam es durch Erhöhung der Ca-Konzentration zum Ansteigen der Fußpunkte, so fielen sie nach Reizunterbrechung innerhalb von 1-3 Min. wieder auf die Ausgangslage ab. DNP in einer Konzentration von 5×10^{-6} g/ml verursachte nur eine Verminderung der Kontraktionskraft ohne Änderung der Fußpunkte.

4. Verhältnis von Abfall der Fußpunkte zu Kontraktionsamplitude.

Diese Auswertung ergab keinen Hinweis auf Tonusänderungen. Es zeigte sich lediglich, daß im Laufe einer Reizperiode das Verhältnis der beiden Größen zueinander linear abnimmt. Die Kontraktionshöhe nimmt also ab, während sich die Fußpunkte weiter senken. Zwischen Vorspannung und Fußpunktabfall besteht ebenfalls eine lineare Beziehung. Größere Vorspannung verkleinert das Verhältnis d.h. die Abnahme der Fuß-

punkte ist größer als die Zunahme der Kontraktionsamplitude. Der Abfall der Fußpunkte wird also nicht direkt durch die Kontraktionskraft bestimmt. (Dies bestätigen auch die Digitoxigenin-Kurven). Digitoxigenin vergrößert die Kontraktionsamplitude, ohne einen entsprechenden Abfall oder Anstieg der Fußpunkte zu bewirken, während Hexobarbital die Kontraktionskraft vermindert und den Fußpunktabfall ebenfalls nicht beeinflusst.

Tab.1 Spannungsverlust in mg/Präparat:

Vorspannung	Reizfrequenz 240/Min				
	Min.1	3	5	10	20
300 mg	23 $\pm$ 16	28 $\pm$ 16	31 $\pm$ 16	32 $\pm$ 16	28 $\pm$ 14
500 mg	29 $\pm$ 17	34 $\pm$ 20	34 $\pm$ 20	46 $\pm$ 16	50 $\pm$ 16
700 mg	16 $\pm$ 10	38 $\pm$ 13	40 $\pm$ 13	48 $\pm$ 11	55 $\pm$ 12
1000 mg	23 $\pm$ 14	46 $\pm$ 14	49 $\pm$ 16	67 $\pm$ 20	85 $\pm$ 22

Die Tabelle gibt den Spannungsverlust von Meerschweinchenvorhöfen in mg zu verschiedenen Zeitpunkten der Reizperiode bei verschiedenen Vorspannungen an. Die Zahlen stellen Mittelwerte aus 5 Versuchen dar.

Tab.2 Spannungsverlust in % der Ausgangsspannung:

Vorspannung	Reizfrequenz 240/Min				
	Min 1	3	5	10	20
300 mg	4,7 $\pm$ 2,6	11,3 $\pm$ 3	16,7 $\pm$ 3	20 $\pm$ 3,4	23 $\pm$ 3,3
500 mg	5,6 $\pm$ 2,4	11,6 $\pm$ 2,4	14,2 $\pm$ 2,4	17,2 $\pm$ 1,6	18,2 $\pm$ 1,6
700 mg	0,4 $\pm$ 0,1	4,7 $\pm$ 0,5	6,9 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,4	11,1 $\pm$ 0,6
1000 mg	2,4 $\pm$ 0,1	4,2 $\pm$ 0,8	7,5 $\pm$ 1,3	0,4 $\pm$ 0,04	1,2 $\pm$ 0,9

Die Tabelle gibt den Spannungsverlust von Meerschweinchenvorhöfen während elektrischer Reizung zu verschiedenen Zeitpunkten der Reizperiode an. Der Spannungsverlust ist in % der Ausgangsspannung ausgedrückt. Die Zahlen stellen Mittelwerte aus 5 Versuchen dar.

Tab.3 Spannungszunahme bei Reizung

Reizfrequenz
240-260/Min

Ca-Konzentration der Kontrolle 3,6mM/l

EDTA-Konzentration 1,2mM/l

Vorspannung	Min 1	3	5	10	20	
300 mg K	2 $\pm$ 1	15 $\pm$ 8	24 $\pm$ 9	68 $\pm$ 20	89 $\pm$ 33	ns
300 mg EDTA	0	9 $\pm$ 4	16 $\pm$ 8	41 $\pm$ 16	91 $\pm$ 30	
500 mg K	0	40 $\pm$ 18	65 $\pm$ 21	85 $\pm$ 30	108 $\pm$ 31	ns
500 mg EDTA	0	14 $\pm$ 6	23 $\pm$ 10	35 $\pm$ 14	36 $\pm$ 15	
700 mg K	16 $\pm$ 5	82 $\pm$ 17	103 $\pm$ 20	92 $\pm$ 26	85 $\pm$ 13	p<0,01
700 mg EDTA	5 $\pm$ 2	15 $\pm$ 9	15 $\pm$ 9	12 $\pm$ 7	4 $\pm$ 2	
1000 mg K	12 $\pm$ 7	55 $\pm$ 18	90 $\pm$ 23	85 $\pm$ 28	62 $\pm$ 23	ns
1000 mg EDTA	4 $\pm$ 2	13 $\pm$ 7	13 $\pm$ 7	2 $\pm$ 1	0	

Die Tabelle gibt die Spannungszunahme von Meerschweinchenvorhöfen in mg zu verschiedenen Zeitpunkten der Reizperiode an. Die Zahlen stellen Mittelwerte aus 5 Versuchen dar. K=Kontrolle, EDTA= nach Zugabe von 1,2 mM/l EDTA.

Die Signifikanz wurde jeweils für den 20 Min.-Wert nach dem Student-Test errechnet. Als signifikant wurde p<0,05 angenommen. Die nicht signifikanten Werte sind mit ns bezeichnet.

Tab.4 Spannungsverlust bei Reizung:

Reizfrequenz
160/Min

Vorspannung	Min 1	3	5	10	20	
300 mg K	14 $\pm$ 7	34 $\pm$ 9	50 $\pm$ 9	62 $\pm$ 10	70 $\pm$ 10	ns
300 mg Ch	9 $\pm$ 4	26 $\pm$ 5	35 $\pm$ 8	49 $\pm$ 9	50 $\pm$ 10	
500 mg K	28 $\pm$ 12	53 $\pm$ 12	71 $\pm$ 12	86 $\pm$ 8	91 $\pm$ 8	p< 0.02
500 mg Ch	9 $\pm$ 5	24 $\pm$ 6	36 $\pm$ 6	47 $\pm$ 5	52 $\pm$ 5	
700 mg K	3 $\pm$ 2	33 $\pm$ 4	48 $\pm$ 3	64 $\pm$ 3	78 $\pm$ 4	p< 0.02
700 mg Ch	3 $\pm$ 2	20 $\pm$ 5	33 $\pm$ 6	41 $\pm$ 7	57 $\pm$ 10	
1000 mg K	5 $\pm$ 2	12 $\pm$ 9	24 $\pm$ 9	42 $\pm$ 9	75 $\pm$ 10	ns
1000 mg Ch	0	8 $\pm$ 4	20 $\pm$ 4	32 $\pm$ 5	44 $\pm$ 9	

Die Tabelle gibt den Spannungsverlust von Meerschweinchenvorhöfen in mg zu verschiedenen Zeitpunkten der Reizperiode an. Die Zahlen stellen Mittelwerte aus 5 Versuchen dar. Die obere Zeile einer Vorspannung dient als Kontrolle (K). Die untere Zeile jeder Vorspannung wurde durch Zugabe von 10^{-5} g/ml Chinidin (Ch) gewonnen. Die Signifikanz wurde jeweils für den 20 Min.-Wert nach dem Student-Test errechnet. Als signifikant wurde $p < 0.05$ angenommen. Die nicht signifikanten Werte sind mit ns bezeichnet.

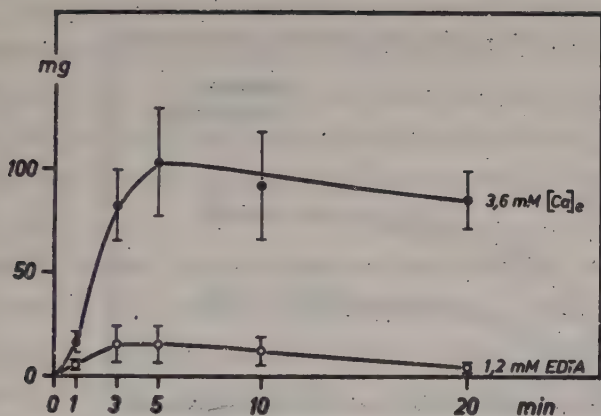


Abb.1

Die Abbildung zeigt die Spannungsänderung von Meer-schweinchenvorhöfen in mg während elektrischer Reizung in Abhängigkeit von der Zeit. Die eingezeichneten Punkte auf den Kurven stellen Mittelwerte aus jeweils 5 Versuchen dar. Auf der Abszisse ist die Reizdauer in Minuten angegeben, auf der Ordinate die Spannungsänderung in mg/Präparat. Die Vorspannung der Muskeln beträgt 700 mg, die Reizfrequenz 240/Minute. Die Ca-Konzentration der Kontrollösung beträgt 3,6 mM/l. Die EDTA-Werte wurden durch Zugabe von 1,2 mM/l EDTA zur Badlösung gewonnen.

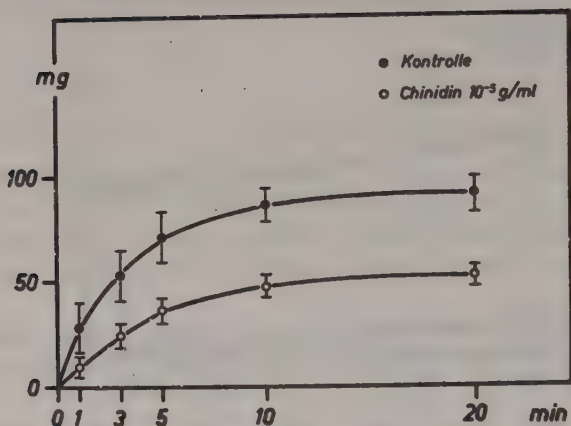


Abb. 2

Die Abbildung zeigt die Spannungszunahme von Meer-schweinchenvorhöfen in mg während elektrischer Rei-zung in Abhängigkeit von der Zeit. Die eingezeich-neten Punkte auf den Kurven stellen Mittelwerte aus jeweils 5 Versuchen dar. Auf der Abszisse ist die Reizdauer in Minuten angegeben, auf der Ordinate die Spannungsänderung in mg/Präparat. Die Vorspannung der Muskeln beträgt 500 mg, die Reizfrequenz 160 Im-pulse/Minute.

Die Ca-Konzentrationen waren bei beiden Versuchen 180 mM/l. Die obere Kurve gibt die Werte der Span-nungszunahme in normaler Tyrodelösung wieder. Die untere Kurve wurde durch Zusatz von 10^{-5} g/ml Chi-nidin zur normalen Tyrodelösung gewonnen.

Ergebnisse bei isotonischer Registrierung:

a) Wird ein Muskel in normalem Ionen-Milieu mit einem bestimmten Gewicht belastet, so erfolgt eine Dehnung. Mit steigender Belastung nimmt die jeweilige Längenänderung ab. Zeichnet man diese abnehmende Längenänderung auf, so kommt die bekannte Form der Ruhedehnungskurve zustande (s. Abb. 3).

Zunächst wurden Kontroll-Ruhedehnungskurven in normaler Tyrodelösung (1,3 mM Ca) aufgenommen. Wurde der Muskel von Anfang an in Ca-arme oder Ca-freie Badlösung gebracht und wurde darin 30 Min. äquilibriert, so änderte sich die Form der Ruhedehnungskurve nicht. Zusatz von Adrenalin (10^{-5} g/ml), Carbachol (10^{-8} - 10^{-9} g/ml), Theophyllin (10^{-5} g/ml) oder Hexobarbital (5×10^{-6} g/ml) zur Badlösung zu Beginn des Versuchs änderte ebenfalls die Form der Ruhedehnungskurve nicht (3. Abb. 3). Der Muskel wurde bei der ersten Belastung wieder stärker gedehnt als bei den folgenden. Die Dehnbarkeit scheint in diesen Versuchen durch Veränderung der Ca-Konzentration und durch Zusatz der genannten Substanzen nicht verändert zu werden. Am Katzenpapillarmuskel verschob Digitoxigenin (2×10^{-7} g/ml) die Ruhedehnungskurve nach unten (s. Abb. 4). Am Meerschweinchenvorhof ließ sich dieser Effekt nicht hervorrufen.

b) Da möglicherweise eine Zustandsänderung im Muskel sofort nach Zugabe der Substanzen oder Änderung der Ca-Konzentration erfolgt, die nach der langen Äquilibrierung nicht mehr nachzuweisen ist, wurden Versuche in folgender Weise durchgeführt (s. Abb. 5). Zu Beginn des Versuchs wurde der Muskel mit 400mg belastet und dieses Gewicht bis zum Ende des Versuchs

beibehalten. Der Muskel erreichte dabei eine Dehnung, die bei der einen Versuchsvorrichtung nach 30 Min. $21 \pm 3\%$, bei der anderen $15 \pm 1\%$ des völlig erschlafften Präparates ausmacht. Der Muskel wurde in der normalen Tyrode-Lösung solange belassen, bis keine weitere Dehnung mehr auftrat, was nach ca. 60 Min. der Fall war. Diese maximale Erschlaffung wurde = 100% gesetzt und jede folgende Längenänderung auf diesen Enderschlaffungsbetrag bezogen. Plötzlicher Ca-Entzug in der Badlösung führte häufig zur Auslösung von Spontanaktivität. Damit war ein Anstieg des Tonus verbunden. Nach kurzer Zeit nahm aber die Tätigkeit wieder ab und war nach 3-5 Min. auch durch elektrische Reizung nicht mehr nachzuweisen. Dabei sank der Tonus laufend ab. Wechselte man nun zu Tyrode-Lösung mit normaler Ca-Konzentration über, so erfolgte augenblicklich Zunahme des Tonus und schon nach 3 Min. ist das 150-fache der Ausgangsspannung erreicht, d.h. des Wertes, den der Muskel vor Belastung und Behandlung mit Ca-freier Tyrode hatte. Das Maximum der Spannungszunahme war nach 10 Min. eingetreten, um dann in den meisten Fällen gering abzufallen bis nach 40-60 Min. ein Gleichgewichtszustand hergestellt ist. In diesem Stadium war der Muskel wieder erregbar, jedoch hatte die Kontraktionsamplitude ungefähr nur noch $1/5$ der anfänglichen Höhe. Wurde der Herzmuskel erneut Ca-freier Badlösung ausgesetzt, so erfolgte wieder initiale Tonuszunahme, diesmal ohne Spontanaktivität, und dann langsame Tonusabnahme bis zu einem Gleichgewichtszustand nach ca. 60 Min. Zugabe von Ca führte abermals zu Tonuszunahme, die aber nur 10% der vorigen betrug. Da anzunehmen war, daß der Muskel durch den zweimaligen relativ langen Aufenthalt in Ca-freiem Milieu stark geschädigt war, wurde auf eine län-

gere Fortführung der Versuche verzichtet. In dieser Versuchsreihe ergab der Zusatz von Substanzen zur Badlösung folgende Ergebnisse: Adrenalin (10^{-5} g/ml) beeinflusste nicht die Dehnung bei 400mg Belastung. Carbachol (10^{-8} g/ml) verlangsamte in der 400mg-Belastungsreihe (=2. Versuchsreihe) die Tonuszunahme beim Übergang von Ca-freier zu Ca-haltiger Badlösung. Die Endwerte nach 40 Min. entsprachen denen der Kontrollversuche (s. Tab. 6 u. 7). Hexobarbital und Dipyridamol wurden in der 2. Versuchsreihe nicht geprüft.

Zugabe von therapeutischen Dosen Digitoxigenin (2×10^{-7} g/ml) hatte in der 2. Versuchsreihe keinen Einfluß auf die Dehnung. Unter Einwirkung toxischer Digitoxigenin-Konzentrationen (10^{-6} g/ml) zeigte sich das gleiche Ergebnis wie nach Zugabe von 5×10^{-6} g/ml DNP. Es kam bei Zusatz von Digitoxigenin zur Ca-freien Badlösung nach 30 Min. zur Spannungszunahme um ca. $33\% \pm 15$ der Kontrolldehnung, nach 60 Min. um $90\% \pm 19$. (s. Tab. 8 u. Abb. 6). Der Spannungszuwachs bei Wechsel in normale Tyrode-Lösung war unverändert, so daß die Gesamtzunahme um etwa 50% größer war als bei den Kontrollen. 2 Versuche mit steigender Ca-Konzentration zeigten, daß der Anstieg der Dehnungskurve unter Digitoxigenin von der vorhergehenden Verminderung der Ca-Konzentration abhängig war. Hierbei war der Anstieg durch Digitoxigenin-Zugabe umso geringer, je höher die Ca-Konzentration in der Badlösung war, und bei Erreichen der normalen Ca-Menge von 1,6 mM/l war kein zusätzlicher Anstieg durch Digitoxigenin-Gabe zu verzeichnen.

Theophyllin bewirkte weder in toxischer (10^{-3} g/ml) noch in therapeutischer Konzentration (10^{-5} g/ml) eine Veränderung

der Ruhedehnungskurven in normaler Badlösung. Wurde Theophyllin (10^{-5} g/ml) der Ca-freien, EDTA-haltigen Lösung zugegeben, so kam es bei einigen Vorhöfen sofort zum Anstieg der Kurve, bei einigen mit einer zeitlichen Verzögerung von 40 Min. Der darauffolgende Spannungszuwachs nach Ca-Zugabe war vermindert. Ließ man das Theophyllin in der Ca-freien Badlösung mehr als 60 min. einwirken, so folgte dem geringen Anstieg bei Wechsel in normale Ca-Tyrode bereits nach 20 min. eine Erschlaffung (s.Tab. 9 u. 10 u. Abb.7). Chinidin (10^{-5} g/ml) veränderte weder in Ca-haltiger noch in Ca-freier Badlösung die Dehnungskurven (s.Tab. 11). Der Zugabe von 5×10^{-6} g/ml DNP in Ca-freie Badlösung folgte ein Anstieg der Dehnungskurve d.h. eine Spannungszunahme. Nach 30 Min. waren 30 ± 16 % des ursprünglichen Spannungsverlustes wieder zurückgewonnen. Die Spannungszunahme in der Tyrode-Lösung mit 100% Ca-Konzentration war unverändert (s. Tab. 12 u.13). Niedrige DNP-Konzentrationen ($2,5 \times 10^{-6}$ g/ml) veränderten die Dehnung in Ca-freiem Milieu nicht, hemmten aber den folgenden Anstieg bei Ca-Zugabe um 30% des Kontrollwertes.

Die Tabellen 5-13 zeigen die Erschlaffung bei 400 mg Belastung in Abhängigkeit von der Zeit. Als Bezugswert gilt die Erschlaffung, die nach Erreichen des Gleichgewichtszustandes eingetreten ist. Diese maximale Erschlaffung in normaler Tyrode-Lösung wurde = 100% gesetzt. Die Erschlaffung zu früheren Zeitpunkten wurde auf diese maximale Erschlaffung bezogen. Die dafür ermittelten Werte sind jeweils in der ersten Zeile jeder Tabelle aufgeführt. Die Zahlen der folgenden Reihen beziehen sich ebenfalls auf diesen Enderschlaffungsbetrag. In der 2. Zeile wird die zusätzliche Erschlaffung durch Ca-Entzug durch das negative Vorzeichen (-) ausgedrückt. Die 3. Zeile gibt den Spannungsgewinn (Vorzeichen +) wieder.

Die Angaben der Pharmake bedeuten im Falle von Adrenalin, Carbachol und Chinidin, daß diese Substanzen 30 Minuten nach Beginn der Belastung in der normalen Tyrode bzw. nach Wechsel in Ca-freie Tyrode-Lösung zugegeben wurden.

Bei DNP, Theophyllin und Digitoxigenin wird angezeigt, daß die Erschlaffung im Ca-freien Milieu durch Zusatz dieser Substanzen umschlägt in eine Spannungszunahme.

Tab. 5 Kontrollen (n=5)

Min	3	5	10	20	30
100%CaCl ₂	-45 [±] 5	-55 [±] 4	-68 [±] 4	-74 [±] 3	-89 [±] 3
Cafrei+EDTA	-8 [±] 6	-9 [±] 7	-12 [±] 7	-17 [±] 11	-28 [±] 10
100%CaCl ₂	+146 [±] 21	+190 [±] 30	+210 [±] 35	+174 [±] 34	+160 [±] 46
Cafrei+EDTA	-10 [±] 2	-13 [±] 3	-16 [±] 3	-21 [±] 4	-24 [±] 3
100% CaCl ₂	+9 [±] 5	+16 [±] 7	+24 [±] 9	+28 [±] 5	+22 [±] 2

Tab. 6 Adrenalin 10⁻⁵g/ml (n=4)

Min	3	5	10	20	30	40
100% CaCl ₂	-43 [±] 3	-58 [±] 5	-68 [±] 6	-81 [±] 5	-90 [±] 4	
Cafrei+EDTA	-7 [±] 2	-10 [±] 3	-15 [±] 4	-22 [±] 4	-28 [±] 6	-33 [±] 10
100% CaCl ₂	+165 [±] 39	+198 [±] 41	+224 [±] 41	+200 [±] 30	+180 [±] 21	+160 [±] 31
Cafrei+EDTA	-5 [±] 1	-6 [±] 2	-9 [±] 3	-14 [±] 4	-18 [±] 4	-26 [±] 6

Tab. 7 Carbachol 10⁻⁷g/ml (n=6)

Min	3	5	10	20	30	40
100% CaCl ₂	-41 [±] 3	-51 [±] 3	-65 [±] 3	-81 [±] 3	-90 [±] 3	-96 [±] 1
Cafrei+EDTA	-11 [±] 5	-13 [±] 5	-16 [±] 6	-22 [±] 8	-26 [±] 7	-29 [±] 8
100% CaCl ₂	+50 [±] 13	+68 [±] 17	+88 [±] 20	+100 [±] 18	+126 [±] 27	+162 [±] 26

Tab. 8 Digitoxigenin 10^{-6} g/ml (n=6)

Min	3	5	10	20	30	40	60
100% CaCl ₂	-42 ^{±3}	-53 ^{±3}	-70 ^{±5}	-90 ^{±5}	-94 ^{±4}	-100	
Cafrei+EDTA	-9 ^{±2}	-13 ^{±4}	-17 ^{±8}	-24 ^{±10}	-32 ^{±7}		
Digitoxigenin	0	0	+0,5	+8 ^{±3}	+33 ^{±15}	+69 ^{±18}	+89 ^{±19}
100% CaCl ₂	+187 ^{±35}	+211 ^{±40}	+216 ^{±43}	+184 ^{±47}	+169 ^{±48}	+153 ^{±48}	

Tab. 9 Theophyllin 10^{-5} g/ml (n=5)

Min	3	5	10	20	30	40	60
100% CaCl ₂	-45 ^{±4}	-56 ^{±5}	-68 ^{±4}	-86 ^{±2}	-100		
Theophyllin	-2	-2	-5 ^{±3}	-11 ^{±3}	-14 ^{±2}		
Cafrei+EDTA	-2	-2	-5 ^{±2}	-8 ^{±2}	-10 ^{±3}		
Theophyllin	2=-2 2=+8 1=0	2=-4 2=+12 1=0	2=-8 ^{±2} 2=+22 ^{±8} 1=0	2=-9 ^{±2} 2=+20 ^{±13}	2=-10 ^{±1} 3=+28 ^{±15}	2=0	2=+45 ^{±5}
100% CaCl ₂	+107 ^{±22}	+128 ^{±22}	+154 ^{±24}	+137 ^{±21}	+126 ^{±22}	+118 ^{±21}	

Tab. 10 Theophyllin 10^{-5} g/ml (n=5)

Min	3	5	10	20	30	40	60
100% CaCl ₂	-41 ^{±2}	-53 ^{±1}	-66 ^{±2}	-83 ^{±2}	-95 ^{±3}		
Theophyllin	-2	-4 ^{±1}	-9 ^{±1}	-14 ^{±2}	-14 ^{±1}		
Cafrei+EDTA	-3 ^{±1}	-5 ^{±1}	-10 ^{±2}	-19 ^{±3}	-24 ^{±6}	-34 ^{±9}	
Theophyllin	0	0	+1	+13 ^{±9}	+41 ^{±18}	+74 ^{±18}	+95 ^{±28}
100% CaCl ₂	+38 ^{±9}	+48 ^{±15}	+46 ^{±15}	1=-14 4=+42 ^{±2}	nach 90' +133 ^{±34} 2=0 3=+70	2=-40 3=+55	2=-50 3=+50

Tab. 11 Chinidin 10^{-5} g/ml (n=4)

Min	3	5	10	20	30
100% CaCl ₂	-50 $\pm$ 2	-59 $\pm$ 1	-78 $\pm$ 4	-90 $\pm$ 2	-97 $\pm$ 2
Chinidin	0	-1,5	-4 $\pm$ 1	-7 $\pm$ 2	-10 $\pm$ 2
Cafrei+EDTA	-5 $\pm$ 1	-9 $\pm$ 1	-17 $\pm$ 4	-22 $\pm$ 4	-28 $\pm$ 7
Chinidin	0	0	-1	-7 $\pm$ 2	-10 $\pm$ 4
100% CaCl ₂	+161 $\pm$ 19	+211 $\pm$ 24	+243 $\pm$ 39	+231 $\pm$ 41	+241 $\pm$ 36

Tab. 12 DNP 2,5 x 10^{-6} g/ml (n=4)

Min	3	5	10	20	30	40
100% CaCl ₂	-45 $\pm$ 1	-55 $\pm$ 1	-66 $\pm$ 2	-77 $\pm$ 3	-84 $\pm$ 3	-92 $\pm$ 1
Cafrei+EDTA	-1	-2	-4 $\pm$ 2	-7 $\pm$ 4	-11 $\pm$ 6	-14 $\pm$ 6
100% CaCl ₂	+80 $\pm$ 5	+93 $\pm$ 6	+101 $\pm$ 9	+85 $\pm$ 13	+78 $\pm$ 13	+71 $\pm$ 12

Tab. 13 DNP 5 x 10^{-6} g/ml (n=4)

Min	3	5	10	20	30	40
100% CaCl ₂	-43 $\pm$ 1	-53 $\pm$ 2	-67 $\pm$ 2	-80 $\pm$ 3	-88 $\pm$ 4	
Cafrei+EDTA	-2	-4	2=+6 2=-12 $\pm$ 6	-20 $\pm$ 10	-32 $\pm$ 16	-43 $\pm$ 18
DNP	0	+0,5	+27 $\pm$ 9	+37 $\pm$ 6	+30 $\pm$ 6	
100% CaCl ₂	+134 $\pm$ 23	+161 $\pm$ 31	+139 $\pm$ 35	+123 $\pm$ 34	+119 $\pm$ 32	+108 $\pm$ 36

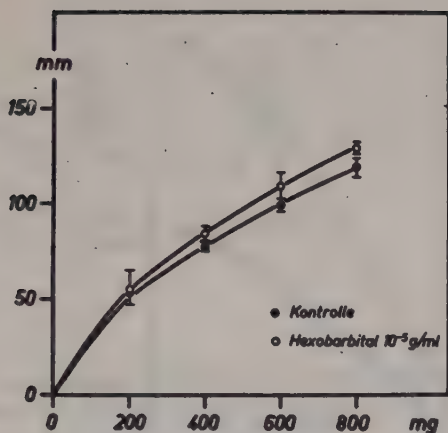


Abb. 3

Die Abbildung zeigt die Längenänderung von Meer-schweinchenvorhöfen bei zunehmender Belastung. Jede Belastung wurde 25 Minuten lang belassen und dann zur nächsthöheren Belastung übergegangen. Die einzelnen Punkte der Kurven stellen Mittelwerte aus je 5 Versuchen dar. Die untere Kurve zeigt die Längenänderung in normaler Tyrodelösung. Die obere Kurve gibt die Längenänderung nach Zusatz von Hexobarbital 10^{-5} g/ml wieder. Die Abszisse gibt die jeweilige Belastung in mg an, die Ordinate die Längenänderung in mm.

Die mm-Werte stellen die durch die Längenänderung des Muskels hervorgerufenen Ausschläge des Schreibhebels auf dem Direktschreiber dar.

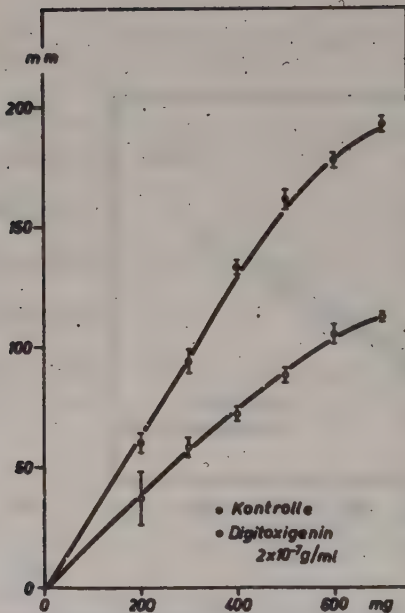


Abb. 4

Die Abbildung zeigt die Längenänderung von Katzenpapillarmuskeln bei zunehmender Belastung. Jede Belastung wurde 25 Minuten lang belassen und dann zur nächsthöheren Belastung übergegangen. Die obere Kurve zeigt die Längenänderung in normaler Tyrodelösung. Die einzelnen Punkte stellen Mittelwerte aus jeweils 9 Versuchen dar. Die untere Kurve gibt die Längenänderung nach Zusatz von 2×10^{-7} g/ml Digitoxigenin an. Die einzelnen Punkte stellen Mittelwerte aus jeweils 4 Versuchen dar. Die Abszisse gibt die jeweilige Belastung in mg an, die Ordinate die Längenänderung in mm.

Die mm-Werte stellen die durch die Längenänderung des Muskels hervorgerufenen Ausschläge des Schreibhebels auf dem Direktschreiber dar.

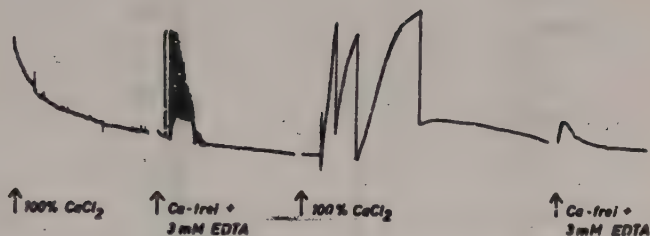


Abb. 5a

Die Abbildung zeigt Ausschnitte einer Ruhedehnungskurve eines Meerschweinchenvorhofs bei 400 mg Belastung. Von links nach rechts:

1. Pfeil: Ruhedehnung in normaler Tyrodelösung unmittelbar nach der Belastung.
2. Pfeil: Nach Wechsel der Badlösung auf Ca-freie EDTA-haltige Tyrodelösung zunächst Spontanaktivität des Vorhofs unter Anhebung der Fusspunkte. Danach nur noch geringer Spannungsverlust gegenüber dem Kontrollwert in normaler Tyrodelösung.
3. Pfeil: Wechsel der Badlösung (normale Tyrodelösung) starke Zunahme der Ruhespannung. Der Schreibhebel wurde während des Spannungsanstiegs dreimal ungefähr auf das Ausgangsniveau zurückgestellt, um den vollständigen Spannungsanstieg registrieren zu können. Nach Erreichen eines Maximum in normaler Tyrodelösung fiel die Ruhedehnung auf einen etwas niedrigeren Wert ab und stellte sich konstant ein.
4. Pfeil: Erneutes Umschalten auf Ca-freie EDTA-haltige Tyrodelösung führte zu einer kurzen Zunahme der Spannung und anschliessend zu einem geringen Abfall.

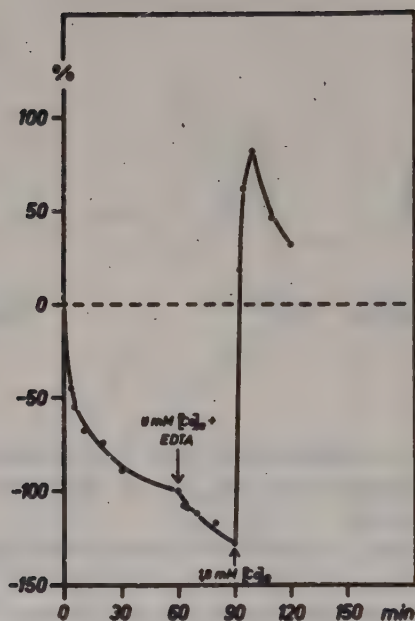


Abb. 5b

Die Abbildung zeigt die Längenänderung von Meerschweinchenvorhöfen bei 400 mg Belastung in verschiedenen Badlösungen in Abhängigkeit von der Zeit. Die Abszisse gibt die Dauer der Belastung in Minuten an, die Ordinate die Längenänderung in % der maximalen Erschlaffung in normaler Tyrodelösung. Der Ausgangswert 0 bezeichnet den Zustand des Muskels in normaler Tyrodelösung ohne Belastung. Bei 400 mg Belastung kommt es innerhalb von 60 Minuten zu maximaler Erschlaffung des Muskels, was als 100 angegeben ist. Da dieser Erschlaffungsvorgang durch Spannungsverlust zustande kommt, erhält der erreichte Wert ein negatives Vorzeichen. Durch Wechsel der Badlösung (Ca-frei + 3mM/l EDTA) kommt es zu zusätzlicher Erschlaffung (-). Nach Zugabe von Calcium zur Badlösung erfolgt Spannungszunahme, was durch Aufsteigen der Kurve in den +Bereich ausgedrückt ist. Es erfolgt dann ein geringer Spannungsverlust, worauf sich ein Gleichgewichtszustand einstellt.

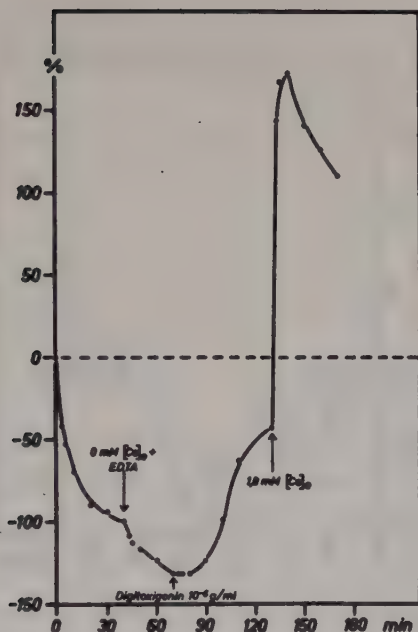


Abb. 6

Die Abbildung zeigt die Längenänderung von Meerschweinchenvorhöfen bei 400 mg Belastung in verschiedenen Badlösungen in Abhängigkeit von der Zeit. Die Abszisse gibt die Dauer der Belastung in Minuten an, die Ordinate die Längenänderung in % der maximalen Erschlaffung in normaler Tyrodelösung. Der Ausgangswert 0 bezeichnet den Zustand des Muskels in normaler Tyrodelösung ohne Belastung. Bei Belastung mit 400 mg kommt es nach 40 Minuten zu maximaler Erschlaffung des Muskels, was als 100 angegeben ist. Da dieser Erschlaffungsvorgang durch Spannungsverlust zustande kommt, erhält der erreichte Wert ein negatives Vorzeichen. Durch Wechsel der Badlösung (Ca-frei + 3 mM/l EDTA) kommt es zu zusätzlicher Erschlaffung (-). Zugabe von Digitoxigenin 10^{-6} g/ml führt zu Spannungszunahme, was die aufsteigende Kurve anzeigt. Durch Ca-Zusatz wird ein weiterer Spannungsgewinn erreicht, wodurch die Kurve noch weiter ansteigt und dann gering abfällt, wo sich ein Gleichgewichtszustand einstellt.

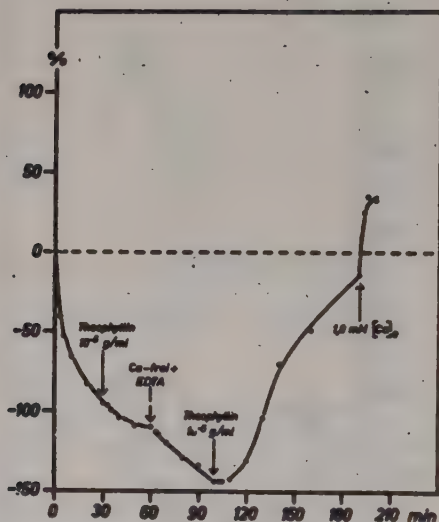


Abb. 7

Die Abbildung zeigt die Längenänderung von Meerschweinchenvorhöfen bei 400 mg Belastung in verschiedenen Badlösungen in Abhängigkeit von der Zeit. Die Abszisse gibt die Dauer der Belastung in Minuten an, die Ordinate die Längenänderung des Muskels in % der maximalen Erschlaffung in normaler Tyrodelösung. Der Ausgangswert 0 bezeichnet den Zustand des Muskels in normaler Tyrodelösung ohne Belastung. Bei 400 mg Belastung kommt es nach 60 Minuten zu maximaler Erschlaffung, die durch Zusatz von 10^{-5} g/ml Theophyllin nach 30 Minuten nicht beeinflusst wird. Wechsel der Badlösung (Ca-frei + 3 mM/l EDTA) führt zu zusätzlicher Erschlaffung. Durch Zugabe von Theophyllin zur Ca-freien Badlösung wird die Spannung wieder zurückgewonnen, sodass der Ausgangswert fast erreicht ist. Zusatz von Ca vermag nur noch gering die Spannung zu vermehren.

Diskussion.

Der Einfluß von Adrenalin und Acetylcholin auf die Ruhedehnungskurve des stillstehenden Kaltblüterherzens wurde u.a. von FREY (1948), BAUERREISEN (1964) und REICHEL (1947) untersucht. Alle drei Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß diese Substanzen die Ruhedehnungskurve unbeeinflusst lassen. Ebenso haben Adrenalin und Acetylcholin keinen Einfluß auf die Ruhedehnungskurve des Warmblüterherzens, solange es nicht geschädigt ist (ULLRICH et al 1954).

Bei Messung der Phasen einer Herzschlagfolge wurde von einigen Autoren gezeigt, daß alle Phasen der Systole unter Einwirkung von Adrenalin verkürzt sind (SARNOFF et al. 1960, WALLACE et al. 1963). Dies wurde von KREUZER und SCHÖPPE (1963) als Ausdruck des sehr raschen Druckanstiegs in der Ventrikelmuskulatur während der Anspannungszeit und sehr raschen Druckabfalls während der Erschlaffung erklärt. Die myokardiale Dehnbarkeit wird dabei nicht beeinflusst (SARNOFF et al. 1962). Ebenso wird durch sympathische Reizung die Dehnbarkeit nicht verändert. Die verbesserte Schlagarbeit ist also nicht mit einer Änderung der enddiastolischen Faserlänge verbunden und wird von den angeführten Autoren im wesentlichen auf die verlängerte Erholungszeit zurückgeführt. Ähnlich wird die negativ inotrope Wirkung des Acetylcholin zu deuten versucht. Im Myokard verursacht Acetylcholin langsamen Druckanstieg und langsamen Druckabfall (KREUZER und SCHÖPPE 1963). Die Dehnbarkeit wird weder durch Acetylcholin noch durch vagale Reizung beeinflusst (BAUERREISEN 1964, ELIAKIM et al. 1961). Die negativ inotrope Wirkung ist also nicht durch Änderung der diastolischen Faserlänge bedingt.

NEUROTH-SCHMITT (1960) versucht, der Wirkung dieser Substanzen durch die Annahme von "Tonusänderungen" näher zu kommen. Sie fand bei direkter Applikation von Acetylcholin auf den Ventrikel eines isolierten Froschherzens und auf den Vorhof eine "Tonusabnahme". Gaben von Adrenalin auf den Vorhof verursachte eine "Tonuszunahme" des ganzen Herzens, bei Applikation auf den Ventrikel "Tonusabnahme". Auf eine Deutung dieser Befunde wird von der Autorin nicht eingegangen.

Es wird heute allgemein angenommen, daß der Kontraktionsvorgang von Muskelgewebe eng mit dem Ca-Austausch der Zelle verknüpft ist und eine Kontraktion nur bei Anwesenheit von Ca-Ionen stattfinden kann (s.z.B. BOHR 1964, FANBURG et al. 1964, REICHEL 1960). Diese Tatsache könnte man zur Deutung des Tonusproblems heranziehen, da mechanische Erklärungen allein für diesen komplexen Mechanismus nicht mehr ausreichend erscheinen.

In Anlehnung an VIGGERS (1923) kann der Tonus definiert werden als bestimmter Verkürzungszustand von Fasern. Da eine Verkürzung von funktionsfähigen Fasern aber nur in Anwesenheit von Ca^{++} möglich ist, wäre demnach ein bestimmter Tonus auch an die Anwesenheit von Calcium gebunden. Erhöhung der Ca-Konzentration in der Zelle bewirkt Aktivierung des kontraktile Systems, konnte also möglicherweise den Tonus erhöhen. In dieser Weise lassen sich die von uns bei verschiedenen Ca-Konzentrationen gefundenen Ergebnisse deuten. Wenn der Anstieg der Fu Punkte einer Tonuszunahme entspricht, so fand sich bei Erhöhung der Ca-Konzentration auf das Doppelte bei Reizung mit hohen Frequenzen eine Tonuszunahme um

50% gegenüber der bei normaler Ca-Konzentration. Niedrige Ca-Konzentrationen verhindern das Ansteigen der Fußpunkte, hemmen also die Tonusentwicklung. Bei niedrigen Frequenzen kommt es sogar zu einem Tonusverlust.

Verschiedene Autoren haben nachgewiesen, daß der Ca-Austausch und die Ca-Aufnahme mit steigenden Frequenzen zunimmt. Außerdem wurde wiederholt gezeigt, daß der intrazelluläre Ca-Gehalt mit Erhöhung der Ca-Außenkonzentration ansteigt (BRECHT et al. 1961, GROSSMANN und FURCHGOTT 1964, LEE et al. 1962, LÜLLMANN und HOLLAND 1962). Da sowohl der Kontraktionsvorgang als auch der Kontraktionszustand der Zelle vom intrazellulär ionisierten Ca abhängt, und dieses bei den besprochenen Versuchsbedingungen - hohe Frequenz und hohe Ca-Außenkonzentration - zunimmt, ist es möglich, daß mehr kontraktile Elemente aktiviert werden und dadurch die Ausgangslage, also der Tonus verändert wird. Gleichzeitig wird unter diesen Voraussetzungen die Kontraktionskraft verstärkt, was auch durch die erhöhte Zahl der aktivierten kontraktilen Elemente bedingt ist. Erhöhung der Austauschgeschwindigkeit von Ca durch die Zellmembran kann offenbar ebenfalls die Kontraktionskraft des Herzens beeinflussen.

Auch die Ergebnisse der isotonischen Registrierung sprechen für eine Beeinflussbarkeit des Tonus durch die Ca-Konzentration. Die bei Belastung in normaler Tyrode-Lösung auftretende Dehnung des Muskels wird durch Ca-Entzug verstärkt. Diese Erschlaffung des Herzmuskels kann durch Ca-Zugabe wieder aufgehoben werden. Es kommt also auch am ruhenden Muskel zu Zustandsänderungen des kontraktilen Systems. Legt man die oben

erwähnte Tonusdefinition zugrunde, so kann man diese Änderungen wiederum als Tonusänderungen bezeichnen.

Für die Gefäßmuskulatur wurden von BRECHT et al. (1964) parallele Versuche mit verschiedenen Ca-Konzentrationen durchgeführt, die zu den gleichen Ergebnissen führten. Im Ca-armen bzw. freien Milieu sank der Tonus ab. Bei höheren Ca-Konzentrationen erfolgte ein Anstieg des Tonus, der durch Eindringen von Ca-Ionen ins Zellinnere und direkte Ankopplung des kontraktile Apparates erklärt wird. Somit zeigt sich, daß Ca-Ionen auch bei der glatten Muskulatur ein unentbehrliches Glied der elektromechanischen Kopplung sind und ohne ein Minimum von Ca^{++} keine nennenswerten Verkürzungen ausgelöst werden.

Prüft man nun die Ergebnisse, die nach Zugabe verschiedener Pharmaka gewonnen wurden, so wird klar, daß man auch hier dem Ca-Austausch und dem Ca-Gehalt eine entscheidende Rolle bei der Zustandsänderung der Muskelfaser zuschreiben kann. Von GROSSMANN und FURCHGOTT wurde für Adrenalin eine Erhöhung, für Acetylcholin eine Verminderung der Markierbarkeit des intracellulären Ca mit Hilfe von radioaktiven ^{45}Ca gefunden. Wir konnten lediglich eine Erhöhung bzw. eine Verminderung der Kontraktionskraft feststellen, wofür die veränderten Geschwindigkeiten des Ca-Austausches verantwortlich sind. Der Ca-Netto-Gehalt war bei diesen Substanzen von allen Autoren unverändert gefunden worden, was in unseren Versuchen der Unbeeinflussbarkeit der Dehnungskurve des ruhenden und der Fußpunkt des schlagenden Muskels entspricht. Der Ca-Austausch unter Zusatz von Herzglykosiden ist häufig untersucht und diskutiert worden (GROSSMANN und FURCHGOTT

1964, KLAUS et al. 1960, KLAUS und KUSCHINSKY 1962, LEE et al. 1962, LÜLLMANN und HOLLAND 1962, REITER 1963). Der Ca-Gehalt im Herzmuskelgewebe wurde durch therapeutische Konzentrationen nicht beeinflusst und nur durch toxische Digitoxigenindosen leicht erhöht, die Ca-Aufnahme dosisabhängig gesteigert, während die Abgabe unverändert bleibt. Daraus resultiert eine Zunahme der austauschbaren Fraktion. Diese Befunde treffen nur für das schlagende Herz zu. Für die positiv inotrope Wirkung ist also auch hier die Erhöhung des Ca-Austausches verantwortlich zu machen. Die toxische Wirkung hoher Digitoxigeninkonzentrationen könnte durch Zunahme der ionisierten intrazellulären Ca-Fraktion auch während der Ruhe erklärt werden, da unter diesen Bedingungen eine vollständige Erschlaffung nicht möglich ist (KLAUS et al. 1960, REPKE 1964). Dasselbe gilt für therapeutische Dosen bei Reizung mit hohen Frequenzen. Hier wird der durch Frequenzsteigerung erhöhte Ca-Austausch durch Digitoxigenin noch weiter erhöht. Infolgedessen ist eine vollständige Erschlaffung während der Diastole nicht möglich. (GERSMEYER und HOLLAND 1963). In unseren Versuchen kam es beim ruhenden Herzmuskel nur in Ca-armen bzw. freien Milieu zu Spannungszunahme bei toxischen Digitoxigeningaben. Dies macht wahrscheinlich, daß Digitoxigenin bei Ca-Mangel Ca aus intrazellulären Speichern mobilisieren kann und es für die Ankopplung des kontraktile Systems zur Verfügung stellt. Gleiche Befunde zeigten LEE et al. (1962) mit therapeutischen Konzentrationen.

Der Ca-Austausch bei Theophyllin-Zugabe ist noch nicht untersucht worden. NAYLER (1963) hat aber für das Coffein eine

Erhöhung des Ein- und Ausstroms von Calcium am Herzmuskel nachweisen können. Der Ca-Netto-Gehalt wurde dabei nicht geprüft. Auch hier wird die positiv inotrope Wirkung des Koffein auf den verstärkten Ca-Umsatz zurückgeführt. Ebenso wird wie für das Digitoxigenin auch für das Koffein angenommen, daß es im Ca-verarmten Herzmuskel Ca aus intrazellulären Speichern freizusetzen vermag, so daß es auch bei Abwesenheit von Ca in der Außenlösung zu Kontraktionen kommt. Die daran anschließende negativ inotrope Phase wird durch Besetzung der intrazellulären Ca-Rezeptoren durch Koffein gedeutet. Wenn man diese Hypothese auf unsere Befunde anwendet, so ergibt sich folgendes Bild: Die Ruhedehnungskurve in normaler Tyrode-Lösung wird durch Theophyllin nicht beeinflusst, da der Ca-Netto-Gehalt wahrscheinlich unverändert bleibt. Im Ca-freien Milieu kommt es durch Theophyllin-Zugabe zu allmählicher Tonuszunahme mit aufsteigender Dehnungskurve. Dies würde der Freisetzung von Ca aus intrazellulären Speichern entsprechen. In der anschließenden Ca-haltigen Badlösung erfolgt nur ein geringer Anstieg, zum Teil mit darauffolgendem Abfall der Dehnungskurve. Der Anstieg ist umso geringer, je länger Theophyllin vorher auf das Organ einwirken konnte. Dieses Ergebnis würde die oben für das Koffein gestellte Hypothese auch für Theophyllin wahrscheinlich machen. Theophyllin vermag möglicherweise die intrazellulären Ca-Rezeptoren zu besetzen.

Für die Wirkung des Chinidin besteht heute noch keine eindeutige Erklärung. Das Aktionspotential wird etwas verlängert. Dies würde nicht die negativ inotrope Wirkung des Chi-

nidin erklären. Die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials ist vermindert. Sowohl Efflux als auch Influx für K sind gehemmt (BROWN et al. 1961), das Carrier-System für Na-Ionen blockiert (COX und WEST 1961, WEIDMANN 1955) und wahrscheinlich auch der Ca-Austausch verringert (REUTER 1964). Unsere Versuche zeigen keine Änderung der Ruhedecknungskurve, was durch eine unveränderte intrazelluläre Ca-Ionen-Konzentration erklärbar wäre. Das verminderte Abfallen der Fußpunkte der isometrischen Kontraktionen bei Reizung kommt durch die durch Chinidin verbreiterte Kontraktionsphase zustande, wodurch eine vollständige Erschlaffung der Fasern verhindert wird. Unter Chinidineinwirkung wird möglicherweise nicht genügend Ca aus der Zelle transportiert, so daß ein Teil der kontraktile Elemente aktiviert bleibt und zur Tonuserhöhung führt. Für die DNP-Kontraktur wurde bisher nur der vermehrte K-Efflux verantwortlich gemacht (KLEINFELD et al. 1963). Der Ca-Gehalt war stets unverändert geblieben bei Messung nach 5-minütiger Inkubation. LÜLLMANN und VOLLERT konnten nun an Meerschweinchen Vorhöfen nachweisen, daß bei Verfolgung des Ca-Umsatzes über längere Zeit DNP-Zugabe ($2,5 \times 10^{-6}$ und 5×10^{-6} g/ml) den Ca-Netto-Gehalt des Herzmuskels nach ca. 30 Min. ansteigen läßt. Damit könnte der intrazellulären Ca-Anhäufung eine ursächliche Rolle bei der Entwicklung der DNP-Kontraktur zugeschrieben werden. Unsere Befunde lassen sich ebenfalls in dieser Richtung deuten. Beim schlagenden Muskel führte DNP in einer Konzentration von 10^{-6} g/ml stets zur Kontraktur ohne einen Einfluß auf den Tonus zu zeigen. Dies könnte aus der Tatsache erklärt werden,¹ daß DNP als

Stoffwechselhemmstoff die Rückbindung des bei der Erregung freiwerdenden Ca verhindert. Dadurch häufen sich die Ca-Ionen intrazellulär an und verhindern eine vollständige Erschlaffung der Fasern. Kleinere Dosen verringerten nur die Kontraktionskraft, ohne die Fußpunkte zu beeinflussen. Die Stoffwechselwirkung von DNP auf die Zelle wäre somit der Primärvorgang, der sich dann sekundär auf den Ca-Haushalt auswirkt. Am ruhenden Muskel bewirkte DNP ebenfalls einen Anstieg der Dehnungskurve in Ca-freiem Milieu, was die oben beschriebene Annahme unterstützt, daß DNP die Rückbindung von Ca hemmt.

Diese Arbeit zeigt erneut, daß der Zustand des Herzmuskels eine Funktion von physikalischen und chemischen Faktoren ist. Unter Berücksichtigung unserer Versuchsergebnisse wäre der Tonus zu verstehen als Änderung der Dehnbarkeit der Muskelfaser, die durch Änderung des chemischen Milieus in der Zelle zu beeinflussen ist. Ob die veränderte Dehnbarkeit auf Verkürzung einzelner Fasern oder Teile aller Fasern zurückzuführen ist, müßte in elektronenmikroskopischen Untersuchungen geklärt werden. Neuere Befunde machen wahrscheinlich, daß den zellulären Änderungen eine Änderung im Gelzustand einer Eiweißkomponente zugrunde liegt (RÜEGG 1964). Es ist wohl nicht daran zu zweifeln, daß das Herz aufgrund innerer Bedingungen seine Ausgangslage ändern kann, ohne durch äußere mechanische Einwirkungen dazu gezwungen zu sein.

Zusammenfassung.

Meerschweinchenvorhöfe wurden mit Gewichten von 300, 500, 700 und 1000 mg belastet und mit verschiedenen Frequenzen elektrisch gereizt. Die isometrischen Kontraktionen wurden auf einem Direktschreiber registriert und der Abfall und Anstieg ihrer Fußpunkte ausgemessen. Diese galten als Maß für Tonusänderungen. Dabei verhinderte Chinidin (10^{-5} g/ml) das Abfallen der Fußpunkte, während Zusatz von EDTA zur Badflüssigkeit sie stärker senkte. Erhöhung der Ca-Konzentration und der Frequenz ließ die Fußpunkte ansteigen. Adrenalin (10^{-5} g/ml), Carbachol (10^{-9} g/ml), Dipyridamol (10^{-5} g/ml), Hexobarbital (5×10^{-6} g/ml) und Digitoxigenin (2×10^{-7} g/ml) hatten keine Wirkung auf die Fußpunkte. Die Ursache für die Änderung der Kontraktionskraft durch diese Substanzen wird in einer erhöhten bzw. verminderten Geschwindigkeit des Ca-Austausches gesehen.

Ruhedehnungskurven von Meerschweinchenvorhöfen wurden isotonisch registriert. Ca-Entzug führte zu stärkerer Erschlaffung der Vorhöfe. Unter Ca-Zugabe wurde die Spannung wieder zurückgewonnen. Digitoxigenin, Theophyllin und DNP verhinderten in Ca-freier Badlösung die Erschlaffung und führten zum Anstieg der Dehnungskurve. Dies wird auf die Freisetzung von Ca aus intrazellulären Speichern zurückgeführt. Dadurch ist der Gehalt an ionisiertem Ca in der Zelle erhöht, und es bleiben mehr kontraktile Elemente aktiviert. In normaler Ca-Konzentration veränderten diese Substanzen die Dehnungskurve nicht. Am Katzenpapillarmuskel verringerte Digitoxigenin (2×10^{-7} g/ml) die Dehnbarkeit. Adrenalin, Carbachol und Chinidin hatten keinen Einfluß auf die Ruhedehnungskurve.

Dies wird dadurch erklärt, daß durch diese Substanzen die intrazelluläre ionisierte Ca-Menge nicht verändert wird und infolgedessen eine Zustandsänderung des kontraktilen Systems nicht zu erwarten ist.

Die Ergebnisse werden in Bezug auf das Tonusproblem diskutiert und der Tonus als Änderung der Dehnbarkeit der Vorhöfe angesehen, die durch Änderung der Ca-Konzentration ohne äußeren mechanischen Anlaß beeinflusbar ist.

Literatur:

ALEXANDER, R.S.:

Viscoelastic determinants of muscle contractility and
"cardiac tone".

Fed. Proc. 21,1001 (1962)

BAUEREISEN, E.:

Die Wirkung von Vagusreiz, Adrenalininfusion, sowie der Herz-
frequenz auf die enddiastolischen Druck-Volumenbeziehungen
des intakten Herzens in situ.

Pflüg. Arch. ges. Physiol. 281,14 (1964)

BOHR, D.:

Electrolytes and smooth muscle contraction

Pharmacol. Rev. 16,85 (1964)

BRECHT, K., ESTADA, J.A. und GÖTZ, A.:

Zur Beeinflussung der Gefäßmotorik durch Ca^{++} und K-Ionen.

Pflüg. Arch. ges. Physiol. 279,330 (1964)

BRECHT, K., BARBEY, K., KUTSCHA, W. und PAUSCHINGER, P.:

Tetanus und Kontraktur bei der Verkürzung quergestreifter
schneller und langsamer Muskeln in isotonischer KCl-Lösung
und ihre Abhängigkeit von der Calciumkonzentration.

Pflüg. Arch. ges. Physiol. 273,130 (1961)

BROWN, T.E., GRUPP, G. and ACHESON, G.H.:

The effect of quinidine on potassium balance of the dog
heart.

J. Pharmacol. 133,84 (1961)

COX, A.R. and WEST, T.C.:

Sodium lactate reversal of quinidine effect studied in rabbit atria by microelectrode technique.

J. Pharmacol. 131,212 (1961)

DÖRING, J.H. und KAMMERMEIER, H.:

Änderungen des Herzquerdurchmessers unter dem Einfluß von O₂-Mangel, Stoffwechsel-Inhibitoren und erregungshemmenden Substanzen.

In "Kreislaufmessungen" herausgeg. von Fleckenstein

4. Freiburger Kolloquium 1963

ELIAKIM, M., BELLET, S., TAVIL, E. and MÜLLER, O.:

Effect of vagal stimulation and acetylcholin on the ventricle.

Circulation Res. 9,1372 (1961)

FANBURG, B., FINKEL, R.M. and MATONOSI, A.:

The role of calcium in the mechanism of relaxation of cardiac muscle.

J. biol. chem. 239,2298 (1964)

FREY, P. und J.:

Der Einfluß von Acetylcholin und Adrenalin auf die Ruhedecknungskurve und Refraktärzeit des isolierten Froschherzens.

Arch. exp. Path. Pharmac. 205,590 (1948)

GAUER, O.H.:

Kreislauf des Blutes.

Im "Lehrbuch der Physiologie" von Landois-Rosemann

Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin 1960

GERSMeyer, E.F. und HOLLAND, W.C.:

Über den Einfluß der Herzfrequenz auf Strophanthintoxi-
cität, Calciumgehalt und Calciumaustausch am Meerschwein-
chenvorhof.

Klin. Wschr. 41, 103 (1963)

GROSSMAN, A. and FURCHGOTT, F.:

The effects of various drugs on calcium exchange in the
isolated guinea-pig left auricle.

J. Pharmacol. 145, 162 (1964)

GROSSMAN, A. and FURCHGOTT, F.:

The effects of frequency of stimulation and calcium-con-
centration on Ca^{45} exchange and contractility on the iso-
lated guinea-pig auricle.

J. Pharmacol. 143, 120 (1964)

GROSSMAN, A. and FURCHGOTT, F.:

The effects of external calcium concentration on the distri-
bution and exchange of calcium in resting and beating guinea-
pig auricles.

J. Pharmacol. 143, 107 (1964)

JOHNSON, V. and KATZ, L.:

Tone in the mammalian ventricle.

Amer. J. Physiol. 118, 26 (1937)

KLAUS, W., KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.:

Über den Zusammenhang zwischen positiv inotroper Wirkung
von Digitoxigenin, Kaliumflux und intrazellulärer Ionen-
konzentration im Herzmuskel.

Arch. exp. Path. Pharmac. 242, 480 (1960)

KLAUS, W. und KUSCHINSKY, G.:

Über die Wirkung von Digitoxigenin auf den zellulären Calcium-Umsatz im Herzmuskelgewebe.

Arch. exp. Path. Pharmac. 244, 237 (1962)

KLEINFELD, M., MAGIN, J., MURPHY, B. and STEIN, E.:

Effect of 2,4 DNP on electrical activity in Purkinje and ventricular muscle fibers of hog heart.

Circulation Res. 12, 10 (1963)

KREUZER, W. und SCHÖPPE, W.:

Das Verhalten des Druckes in der Herzwand.

Pflüg. Arch. ges. Physiol. 278, 189 (1963)

LEE, K.S., YU, D.H., LEE, D.I. and BURSTEIN, R.:

The influence of potassium and calcium on the effect of ouabain on cat papillary muscle.

J. Pharmacol. 132, 139 (1962)

LENDRUM, B., FEINBERG, H., BOYD, E. and KATZ, L.N.:

Rhythm effects on contractility of the beating isovolumic left ventricle.

Amer. J. Physiol. 199, 1115 (1960)

LOENE, S.:

zitiert nach Neuroth-Schmitt in Zeitschr. f. Kreislaufforsch. 46, 249 (1957)

LÜLLMANN, H. and HOLLAND, W.:

Influence of ouabain on an exchangeable calcium fraction, contractile force and resting tension of guinea-pig atria.

J. Pharmacol. 137, 186 (1962)

LÜLLMANN, H. und WOLLERT, U.:

unveröffentlichte Befunde

MITCHELL, J.H., LINDEN, J.R. and SARNOFF, S.J.:

Influence of cardiac sympathetic and vagal nerve stimulation on the regulation between left ventricular diastolic pressure and myocardial segment length.

Circulation Res. 8, 1100 (1960)

NAYLER, W.G.:

Effect of caffeine on cardiac contractile activity and radiocalcium movement.

Amer. J. Physiol. 204, 969 (1963)

NEUROTH-SCHMITT, G.:

Dehnbarkeit und Kontraktilität des isolierten Froschherzens.

Zeitschr.f.Kreisl.Forsch. 46, 249 (1957)

NEUROTH-SCHMITT, G.:

Frequenz und Tonus des isolierten Froschherzens unter Wirkung von Adrenalin und Acetylcholin.

Pflüg. Arch. ges. Physiol. 272, 10 (1960)

REICHEL, H.:

Muskelphysiologie, Springer Verlag, Berlin 1960

REITER, M.:

Die Beziehung von Calcium und Natrium zur inotropen Glycosidwirkung.

Arch. exp. Path. Pharmac. 245, 487 (1963)

REITER, M.:

Die isometrische Kontraktion des Meerschweinchenpapillarmuskels in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration und der Temperatur.

Arch. exp. Path. Pharmac. 245, 551 (1963)

REPKKE, K.:

Über den biochemischen Wirkungsmodus von Digitalis.

Klin. Wschr. 42, 157 (1964)

REUTHER, H.:

Habilitationsschrift 1965.

RICHARDS, D.W.:

Discussion of Starling's law of the heart.

Physiol. Rev. 35, 156 (1955)

RUSHMER, R.F.:

Applicability of Starling's law of the heart to intact unanesthetized animals.

Physiol. Rev. 35, 138 (1955)

RÜFEGG, J.C.:

Tropomyosin-paramyosin system and "prolonged contraction" in a mollusca smooth muscle.

Proc. Roy. Soc. (Lond.) B. 160, 433 (1964)

SARNOFF, S.J., BROCKMANN, K.S., GILMORE, J.F. and LINDEN, R.J.:

Influence of cardiac sympathetic and vagal nerve stimulation on atrial and ventricular dynamics.

Circulation Res. 8, 1108 (1962)

SARNOFF, S.J.:

Myocardial contractility as described by ventricular function curves; observations on Starling's law of the heart.

Physiol. Rev. 35, 107 (1955)

SARNOFF, S.J., MITCHELL, J.H., GILMORE, J.F. and REMENSWYDER, J.P.:

Homeometric autoregulation in the heart.

Circulation Res. 8, 1077 (1960)

SCHÜTZ, H.:

Physiologie des Herzens.

Springer Verlag, Berlin 1958

SIEBENS, A., HOFFMANN, B.F., CRANFIELD, P.F. and BROOKS, C. Mc C.:
Regulation of contractile force during ventricular
arrhythmias.

Amer. J. Physiol. 197, 971 (1959)

SIEGEL, J.H. and SONNENBLICK, E.H.:

Isometric time-tension relationship as an index of myo-
cardial contractility.

Circulation Res. 12, 597 (1963)

SONNENBLICK, E.:

Implication of muscle mechanics in the heart.

Feder. Proc. 21, 975 (1962)

SONNENBLICK, E.:

Force-velocity relations in mammalian heart muscle.

Amer. J. Physiol. 202, 931 (1962)

STARLING, H.:

"Das Gesetz der Herzarbeit".

Leipzig 1920

TRAUTWEIN, W.:

Generation and conduction of impulses in the heart as af-
fected by drugs.

Pharmacol. Rev. 15, 277 (1963)

ULLRICH, K.H., RIECKER, G. und KRAMER, K.:

Das Druckvolumendiagramm des Warmblüterherzens.

Pflüg. Arch. ges. Physiol. 259, 481 (1954)

WALLACE, A.G., MITCHELL, J.H., SKINNER, N. and SARNOFF, S.J.

Duration of the phases of left ventricular systole.

Circulation Res. 12,611 (1963)

WANG, Y., MARSHALL, R.J. and SHEPHERD, J.T.:

Stroke volume in the dog during graded exercise.

Circulation Res. 8,558 (1960)

WEIDMANN, S.:

Effects of calcium ions and local anaesthetics on electrical properties of Purkinje fibers.

J. Physiol. 129,568 (1955)

WEZLER, K.:

Der diastolische Tonus.

Zeitschr. Kreislaufforsch. 51,651, 838, 907 (1962)

WEZLER, K.:

Diastolischer Tonus und Kontraktilität des Herzens.

Ärztl. Forsch. 18,57 (1964)

WICHELS, P.:

Zitiert nach Neuroth-Schmitt in Zeitschr.f.Kreislaufforsch.

46,249 (1957)

WIGGERS, C.:

Circulation in health and disease.

Lea and Febiger, Philadelphia 1923

Lebenslauf

Am 24.7.1938 wurde ich als 2.Tochter des prakt. Arztes Waldemar von Webel und seiner Ehefrau Marissa geb.Bergson in Riga (Lettland) geboren . 1939 siedelten wir nach Pleschen/Warthegeau um und kamen 1944 durch die Flucht nach Flonheim/Rheinhausen. Hier besuchte ich die Volksschule, trat 1949 in die Mädchenoberschule in Alzey ein und machte im Februar 1957 das Abitur an der Frauenlobschule in Mainz. Nach 2 semestrigem Sportstudium an der Universität Mainz wechselte ich zur Medizin und legte im Frühjahr 1959 das Vorphysikum in Mainz ab. Nach dem Physikum, das ich im Sommer 1960 in Heidelberg machte, studierte ich in Marburg, Wien, Berlin und beendete das Studium in Mainz mit dem medizinischen Staatsexamen im Dezember 1963. Danach arbeitete ich 1 Jahr lang am Pharmakologischen Institut der Universität Mainz.

